

Učestalost i kliničke značajke dokazanih bakterijemija iz opće populacije

Čuljak, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:002089>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-08**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Martina Čuljak

**Učestalost i kliničke značajke dokazanih
bakterijemija iz opće populacije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Marije Santini i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS OZNAKA I KRATICA:

AIDS – eng. acquired immunodeficiency syndrome

APACHE II – eng. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

CA – eng. Community-acquired

CAUTI – eng. Catheter-associated urinary tract infections

CCI – eng. Charlson Comorbidity Index

CDC – eng. Centers for Disease Control and Prevention

CLABSI – eng. central line-associated bloodstream infections

CRP – C-reaktivni protein

CVI – cerebrovaskularni inzult

CVK – centralni venski kateter

ECMO – eng. extracorporeal membrane oxygenation

eGFR – eng. estimated glomerular filtration rate

GCS – Glasgow coma score

HA – eng. hospital-acquired

HCA – eng. health-care-associated

HIV – eng. Human immunodeficiency virus

HR – eng. heart rate

IM – infarkt miokarda

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

Le – leukociti

MAP – eng. mean arterial pressure

MRSA – eng. methicillin-resistant Staphylococcus aureus

Ne – neutrofili

NHSH – eng. National Healthcare Safety Network

NYHA – eng. New York Heart Association

PAO₂/FIO₂ – omjer parcijalnog i frakcijskog tlaka kisika

PEG – eng. percutaneous endoscopic gastrostomy

qSOFA – eng. quick sequential organ failure assessment score

RH – Republika Hrvatska

RF – respiratorna frekvencija

RR_{dias} – dijastolički tlak

RR_{sys} – sistolički tlak

SAD – Sjedinjene Američke Države

SAPS II – eng. Simplified Acute Physiology Score

SIRS – eng. Systemic inflammatory response syndrome

SOFA – eng. sequential organ failure assessment score

Trc – trombociti

TT – tjelesna temperatura

VAP – eng. ventilator-associated pneumonia

VRE – vankomicin rezistentni enterokoki

SADRŽAJ:

1. Uvod	1
1.1. Klasifikacija bakterijemija.....	1
1.2. Epidemiologija.....	3
1.3 Bakterijemije iz opće populacije	3
2. Cilj rada	5
3. Ispitanici i metode istraživanja	6
4. Rezultati.....	8
4.1. Demografski podaci.....	8
4.2. Kliničke značajke bolesnika	10
4.3. Mikrobiološke značajke bakterijemija.....	13
4.4. Ishod bolesti.....	16
5. Rasprava	18
6. Zaključak	22
7. Zahvala	23
8. Literatura	24
9. Životopis.....	28

SAŽETAK

Učestalost i kliničke značajke dokazanih bakterijemija iz opće populacije

Martina Čuljak

Bakterijemije iz opće populacije (eng. *community-acquired, CA*) uglavnom su uzrokovane relativno virulentnim patogenima koji inficiraju inače zdravo stanovništvo koje prethodno nije bilo u kontaktu sa zdravstvenom skrbi. Kriterij za CA-bakterijemiju su pozitivne hemokulture dobivene pri prijemu ili unutar 48 sati od prijema u bolnicu. Cilj istraživanja bio je opisati demografske, kliničke i mikrobiološke značajke bolesnika s bakterijemijom te trendove u pojavnosti bakterijemija za 10-godišnje razdoblje istraživanja. U ovu retrospektivnu opservacijsku studiju uključeni su svi odrasli bolesnici s pozitivnim hemokulturama koji su ispunili kriterije za CA-bakterijemiju te potom hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ tijekom razdoblja 2007.-2016. godine. Od 1956 bolesnika uključenih u istraživanje, 56% bile su žene (1105), a medijan dobi bio je 68 godina (IQR 56-78). CCI (eng. *Charlson comorbidity score*) medijan bio je 3 (IQR 2-5). Glavni uzročnici CA-bakterijemije bile su bakterije iz koljena *Escherichiae* (1012/1984, 51%), *Streptococcus* (382/1984, 19%) i *Staphylococcus* (207/1984, 10%). Bakterijemije su pretežito sekundarne s ishodištima infekcije u urinarnom traktu u 51%, koži 10%, respiratornom 9% i gastrointestinalnom traktu u 9% slučajeva. U 4% izvor je bio endokarditis, CNS u 2% te infekcije kosti također u 2% bakterijemija. Primarna bakterijemija javila se u 13% slučajeva. Ukupni mortalitet je 4,9% (96/1956). Za muškarce je iznosio 5,8%, a za žene 4,3%. Medijan hospitalizacije u Klinici bio je 14 (IQR 10-18) dana. Za 240 bolesnika liječenih na Zavodu za intenzivnu medicinu bio je 8 (IQR 4-14,5) dana. Mortalitet liječenih u jedinici intenzivnog liječenja bio je 23% (55/96). Bakterijemije iz opće populacije predstavljaju značajan klinički problem koji ulavnom pogađa osobe starije životne dobi opterećene višestrukim komorbiditetima (najčešće šećernom bolesti). Najčešća ishodišta su infekcije urotakta, kože, respiratornog i gastrointestinalnog trakta. Ovaj klinički entitet povezan je i sa značajnom smrtnosti, osobito u bolesnika u JIL-u. Rezultati ukazuju na potrebu za kvalitetnom kontrolom kroničnih bolesti (osobito u osoba starije životne dobi) te na potrebu za prevencijom te ranim i adekvatnim liječenjem infekcija koje su najčešće ishodište bolesti.

Ključne riječi: bakterijemije, opća populacija, *Escherichiae*, mortalitet

SUMMARY

Incidence and clinical characteristics of community-acquired bacteremia

Martina Čuljak

Community-acquired bacteremia (CA) is mainly caused by relatively virulent pathogens that affect an otherwise healthy population that has not previously been in contact with healthcare. Criteria for CA-bacteremia are positive blood cultures obtained on admission or within 48 hours of hospital admission. The aim of the study was to describe the demographic, clinical and microbiological characteristics of patients with bacteremia and trends in the incidence of bacteremia for the 10-year study period. This retrospective observational study included all adult patients with positive blood cultures who met the criteria for CA-bacteremia and were then hospitalized at the "Dr. Fran Mihaljević" infectious disease Clinic during the period from 2007 to 2016. Out of the 1956 patients enrolled in the study, 56% of the were female (1105), and the median age was 68 years (IQR 56-78). The CCI (Charlson comorbidity score) median was 3 (IQR 2-5). The main causative organisms of CA-bacteremia were bacteria from the genus *Escherichiae* (1012/1984, 51%), *Streptococcus* (382/1984, 19%) and *Staphylococcus* (207/1984, 10%). Bacteremias are predominantly secondary with infection sources found in the urinary tract (51%), skin (10%), respiratory (9%), and gastrointestinal tract (9%). In the remaining cases the source was endocarditis (4%), CNS (2%) and bone (2%) infections. Primary bacteremia occurred in 13% of all cases. Total mortality is 4.9% (96/1956). It was 5.8% for men and 4.3% for women. The median length of stay at the Clinic was 14 (IQR 10-18) days. For 240 patients treated at the Department of Intensive Care, it was 8 (IQR 4-14,5) days. The mortality rate of those treated in ICU was 23% (55/96). Bacteremias from the general population represent a significant clinical problem that mainly affects the elderly burdened with multiple comorbidities (most commonly diabetes). The most common sources are infections of the urinary tract, skin, respiratory and gastrointestinal tract. This clinical entity is also associated with significant mortality, especially in ICU patients. The results point out the need for quality control of chronic diseases (especially in the elderly) and the need for prevention and early and adequate treatment of infections that are the most common source of the disease.

Key words: Bacteremia, Community-acquired, *Escherichiae*, Mortality

1. Uvod

Bakterijemija je infektivno stanje definirano prisutnošću bakterija u krvotoku koje se dijagnosticiraju porastom bakterija u hemokulturama (1). Pojam je često korišten umjesto izraza infekcije krvotoka (eng. *Bloodstream infection*, BSI), međutim ne radi se o sinonimima. BSI se točnije definira kao nalaz pozitivnih hemokultura uz postojeću kliničku bolest, te se smatra ekvivalentom kontinuirane ili perzistentne bakterijemije (2). Tijekom svakodnevnog života moguća je pojava bakterija na različitim mjestima u organizmu, a pojava u krvotoku naziva se tranzijentnom bakterijemijom, međutim klinički je značajna invazija bakterija u krvotok koja se javlja u slučaju nemogućnosti organizma da savlada lokalnu infekciju (3). Ovisno o izvoru infekcije, bakterijemija može biti primarna, ukoliko nije moguće identificirati ulazno mjesto patogena, ili sekundarna koja nastaje širenjem infekcije iz drugog žarišta, poput urotrakta ili gastrointestinalnog trakta u krvotok (4).

Obzirom na stanje pacijenta, bakterijemija može progredirati u teža stanja koja sa sobom nose viši mortalitet, a time i veći klinički značaj. Važnost dijagnosticiranja bakterijemije leži u mogućnosti pravovremene reakcije i liječenju infekcije antimikrobnim lijekovima obzirom da diseminirana infekcija, ovisno o stanju organizma bolesnika, potencijalno vodi u sepsu ili septički šok (3).

Sepsa je definirana kao životno ugrožavajuća organska disfunkcija uzrokovana disregulacijom odgovora domaćina na infekciju dok je septički šok definiran kao podvrsta sepse u kojoj su podliježeće cirkulatorne i metaboličke stanične anomalije toliko izražene da bitno povećavaju mortalitet (5).

1.1. Klasifikacija bakterijemija

Tradicionalna podjela BSI dijelila ih je samo na one stečene u općoj populaciji (eng. *Community-acquired*, CA), te bakterijemije stečene u bolnicama (eng. *Hospital-acquired*, HA) ili nozokomijalne infekcije krvotoka. CA-BSI činile su infekcije za koje je tijekom prijema u bolnicu bilo moguće dokazati da su ili prisutne ili u procesu inkubacije, dok su HA-BSI činile infekcije stečene po prijemu u bolnicu. U skladu s tadašnjim definicijama, infekcije koje nisu bile stečene u bolnicama, automatski su klasificirane kao one stečene u općoj populaciji (6). Obzirom na brojne promjene u isporuci medicinskih usluga kojima se bolnička terapija nastoji pružiti putem dnevnih bolnica i ambulanti, te različitih medicinskih procedura koje se sve češće obavljaju vanbolnički, odnosno u domovima korisnika, javila se potreba za proširenjem definicije infekcija stečenih u općoj populaciji (7,8).

Bakterijemije iz opće populacije uglavnom su uzrokovane relativno virulentnim patogenima koji inficiraju inače zdravo stanovništvo (9). Kriterij za CA-bakterijemiju su pozitivne hemokulture dobivene pri prijemu ili unutar 48 sati od prijema u bolnicu (10).

Nozokomijalne infekcije uzokovane su specifičnim patogenima koji zahvaćaju populaciju s postojećim predisponirajućim faktorima. Radi se o postojećim komorbiditetima, imunokompromitirajućim stanjima pacijenta te medicinskim pomagalima koja, narušavajući obrambene mehanizme organizma, čine ulazno mjesto za infekciju (9). Razliku između HCA i HA-bakterijemije čini vrijeme uzimanja hemokultura te boravak pacijenta u različitim zdravstvenim ustanovama. Naime HA-bakterijemija je svaka pozitivna hemokultura dobivena nakon 48 ili više sati od hospitalizacije, ili unutar 48 sati od otpuštanja iz bolnice (8).

Uz prethodno navedene bakterijemije iz opće populacije, te bakterijemije stečene u bolnicama ili nozokomijalne infekcije krvotoka, novija istraživanja opisuju i bakterijemije vezane uz zdravstvenu skrb (eng. *Health-care-associated*, HCA).

Infekcije vezane uz zdravstvenu skrb proizašle su proširenjem definicije CA-bakterijemija i smatraju se jednom od glavnih komplikacija moderne medicine obzirom na visoku dob pacijenata, upotrebu različitih medicinskih pomagala te neprikladnu upotrebu antimikrobne terapije (10,11). Najveći dio HCA-infekcija vezan je uz upotrebu invazivnih medicinskih pomagala: BSI vezane za upotrebu centralnih venskih katetera (CVK; eng. *central line-associated bloodstream infections*, CLABSI), urinarne infekcije vezane za upotrebu katetera (eng. *catheter-associated urinary tract infections*, CAUTI), ventilatorom uzrokovane pneumonije (eng. *ventilator-associated pneumonia*, VAP) te infekcije kirurških rana. Većina HCA-infekcija uzrokovana je rezistentnim organizmima poput meticilin-rezistentnog *S. aureusa* (MRSA), vankomicin-rezistentnih Enterokoka (VRE) te multi-rezistentnih Gram-negativnih bacila (11). Upravo zato, prema Friedmanu, HCA-bakterijemija definirana je, poput CA-bakterijemija, pozitivnim hemokulturama dobivenim pri prijemu ili unutar 48 sati od prijema, ali uz ispunjavanje sljedećih kriterija:

- Primjena intravenske terapije kod kuće; tretiranje rana ili specijalizirana njega od strane specijaliziranih agencija, obitelji ili prijatelja; samostalna primjena intravenske terapije unutar 30 dana prije infekcije
- Posjeta bolnici, hemodijaliza ili primjena intravenske kemoterapije unutar 30 dana prije infekcije
- Hospitalizacija na 2 ili više dana unutar 90 dana prije infekcije
- Boravak u domu za starije i nemoćne ili u ustanovi za dugotrajnu skrb (10).

1.2. Epidemiologija

Bakterijemije su jedan od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta na svjetskoj razini (12) te se trend porasta incidencije nastavlja sve do danas, a obzirom na starenje stanovništva, vjerojatno će se nastaviti i u budućnosti (13). Goto i AL-Hasan (12) u svom istraživanju iz 2013. godine procjenjuju da je broj oboljelih od bakterijemija na zajedničkim na prostorima Sjeverne Amerike i Europe skoro dva milijuna, a broj umrlih oko 250 000 ljudi u godini dana. Obzirom na veličinu uzorka te razlike u uzimanju podataka, nemoguće je dobiti pravu incidenciju i mortalitet uzrokovan bakterijemijama. Unatoč ograničenjima procjenjuju da je bakterijemija zasigurno u prvih sedam uzroka smrti u većini europskih zemalja čiji su podaci korišteni u istraživanju, kao i u SAD-u i Kanadi, iako statistički podaci to ne pokazuju. Tako se, prema posljednjem izvještaju američkog CDC-a (eng. *CDC-Centers for Disease Control and Prevention* - Centri za kontrolu i prevenciju bolesti), bakterijemija navodi kao dvanaesti uzrok smrti s ukupnim brojem od 38,431 umrlih u SAD-u u 2019. (14), međutim, prethodno navedeno istraživanje navodi da se velik broj smrti od bakterijemija previdi zbog brojnih komorbiditeta koji se javljaju kod oboljelih osoba (12).

1.3. Bakterijemije iz opće populacije

O bakterijemijama iz opće populacije nedostaju brojni podaci, a posebice oni epidemiološki obzirom na to da su mnogo godina promatrane kao zajednički entitet sa HCA-bakterijemijama. Osim toga, najkvalitetnijim modelom istraživanja za dobivanje pouzdanih podataka vezanih uz navedenu temu smatraju se populacijske studije koje je potrebno provesti na određenim geografskim područjima da bi se rezultati mogli ograničiti na populaciju za koju su poznati drugi zdravstveni čimbenici pomoću kojih se može procijeniti teret bakterijemija za bolesnike i zdravstveni sustav (15). Postoji nekoliko populacijskih studija koje su prikazale godišnju incidenciju bakterijemija iz opće populacije na 100 000 stanovnika te je ona iznosila 99 slučajeva u jednoj danskoj i 48,6 u jednoj kanadskoj regiji prema istraživanjima iz 2014. i 2016. godine (15,16). Međutim, neki epidemiološki podaci usporedivi su bez obzira na tip studije, a to su dob i spol bolesnika. U većini istraživanja objavljenih u periodu 2007-2022, najveći broj bolesnika čine dobne skupine 60-69 (2,7,16–23) te >70 godina (24–27). Također je većina bolesnika muškoga spola te u prosjeku muškarci čine oko 56% oboljelih (2,17–19,26).

Prema podacima SENTRY nadzornog programa koji od 1997. bilježi najčešće patogene, odnosno uzročnike BSI, kao najčešće izolirani uzročnici CA-bakterijemija navedene su sljedeće bakterije: *E.coli* (26.6%), *S. aureus* (22.4%), *K. pneumoniae* (7.2%) i *S. pneumoniae* (5.2%). Obzirom na geografsko područje te dob bolesnika, javljaju se razlike u učestalosti javljanja određenih patogena (28). Što se tiče geografije, zabilježena su veća odstupanja u dva sustavna pregleda literature koja su za područje Afrike te južne i jugoistočne Azije identificirali *S. entericu* kao najčešće izoliranog

uzročnika CA-bakterijemija sa učestalošću od 37.8% u Aziji te 42.3% u Africi, nakon kojih slijede uobičajeni, već navedeni najčešće izolirani patogeni (29,30). Za razliku od njih, na području Gambije, koja ima nešto viši medicinski standard, zabilježeni su trendovi slični europskima gdje *Salmonella* kao uzročnik čini samo 10% CA-BSI (31). Odstupanje je očekivano obzirom na to da se radi o zemljama u razvoju koje imaju drugačiji standard od sjevernoameričkih i europskih država odakle dolazi većina istraživanja, ali unatoč tome, najčešći uzročnici su uglavnom istovjetni u cijelome svijetu. Većina provedenih istraživanja (7,13,16–21,24–26,32,33) također navodi *E. coli* kao najučestaliji izolat. Kao drugi najčešći uzročnik opisuje se *S. aureus* (8,13,16,17,19,25,32), zatim *S. pneumoniae* (7,18,21–23,31) te *K. pneumoniae* (24,26). Na nalaz uzročnika, osim geografskog područja, utječe i dob bolesnika o čemu govore podaci iz SENTRY Programa koji uz druge manje razlike u učestalosti opisuje *S. aureus* kao najizoliraniji patogen u svim dobnim skupinama bolesnika ispod 64 godine, međutim ti bolesnici čine manji udio oboljelih od bakterijemije (28).

Kao najčešći komorbiditet kod bolesnika koji oboljevaju od CA-BSI javlja se dijabetes melitus (20,23,26,32), dok su na drugome mjestu bolesti kardiovaskularnog sustava (1,18,26,32). Imajući na umu da osobe s dijabetesom melitusom imaju predispoziciju za obolijevanje od genitourinarnih infekcija (34), te uz to čine posebnu skupinu bolesnika koja obolijeva od „komplikiranih infekcija mokraćnog sustava“ (35) očekivan je podatak da je kao primarno sijelo svih sekundarnih bakterijemija najčešće naveden genitourinarni sustav (7,16,18,20), čemu odgovaraju i podaci o najčešćim uzročnicima među kojima se *E. coli* nalazi na prvome mjestu. Kao drugi najčešći izvor sekundarne bakterijemije navode se infekcije respiratornog trakta (22,23,36). Podjednako često javljaju se intraabdominalne infekcije (21,26) kod kojih kao izvor predvodi bilijarni trakt (20,37), te primarne bakterijemije kod kojih se točan izvor infekcije nije mogao utvrditi (24,37).

Najveće razlike među različitim istraživanjima vidljive su kod vrijednosti dobivenih za mortalitet bolesnika. Najmanji mortalitet dobiven je u istraživanju Kollefa i suradnika (32) te iznosi 4,1%, dok su najviše vrijednosti, čak 28%, zabilježene od strane Data i suradnika (36) za slučajeve CA-BSI zabilježene na području sjevernog Vijetnama. Tako visok mortalitet može se pripisati nemedicinskim razlozima obzirom da se radi o gospodarski slabije razvijenoj zemlji. Međutim, i nekolicina drugih istraživanja provedenih u zemljama visoke razvijenosti znaju pokazati visoki postotak mortaliteta, poput istraživanja Hounsoma i suradnika (37) sa 25%, te Moschoua i suradnika (24) sa 19%. Obzirom na rezultate zaključujemo da su uz mikrobiološke i kliničke značajke, za ishod bitni i brojni drugi faktori na koje treba obratiti pozornosti u dijagnostici i liječenju.

2. Cilj rada

Klinički značajne bakterijemije iz opće populacije su znatno manje opisane od bakterijemija povezanih sa zdravstvenom skrbi, tj. značajno je manji broj radova vezan uz epidemiologiju i kliničku karakterizaciju ovih bakterijemija. Objavljeni radovi se često odnose na pojedine uzročnike te je malo radova koje istražuju uzročnike skupno. Ipak, karakterizacija bakterijemija iz opće populacije je značajna jer nosi relativno visoku razinu smrtnosti, a jedan dio ovih infekcija se može spriječiti (npr. cijepljenjem) ili ranom adekvatnom terapijom. Stoga smo odlučili provesti ovo istraživanje kako bismo bolje okarakterizirali slučajeve klinički značajnih bakterijemija iz opće populacije koji su tijekom deset-godišnjeg perioda liječeni u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

Ciljevi ovog istraživanja su sljedeći:

- opisati demografske, kliničke i mikrobiološke značajke bolesnika s bakterijemijom;
- opisati trendove u pojavnosti bakterijemija za 10-godišnje razdoblje (2007.-2016. god.)

3. Ispitanici i metode istraživanja

Provedeno je opservacijsko retrospektivno istraživanje na temelju podataka o pacijentima koji su u periodu od 2007. do 2016. hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Svi punoljetni bolesnici s pozitivnim hemokulturama dobivenim unutar 48 sati od prijema u Kliniku uključeni su u istraživanje.

Za sve ispitanike prikupljeni su demografski (dob i spol) te anamnestički podaci vezani uz postojeće komorbiditete za koje je izračunat CCI (eng. *Charlson Comorbidity Index*) (38) te informacije o trenutnoj bolesti (trajanje, prethodna terapija antibioticima, prisutnost tresavica pri prijemu). Zabilježena je pojava sljedećih komorbiditeta: imunosupresija, dijabetes melitus, ciroza jetre, preboljeni cerebrovaskularni inzult (CVI), preboljeni infarkt miokarda (IM), ovisnost o i.v. drogama, kronično zatajenje bubrega (bez podataka o eGFR), kronično zatajenje srca (definirano kao NYHA III i IV), postojanje ulkusa želuca, prisutnost hematološke bolesti ili maligne bolesti solidnih organa, prisutnost neurološke bolesti ili teške psihoorganske promijene. U skupinu imunosuprimiranih bolesnika uključeni su oboljeli od AIDS-a, splenektomirani bolesnici, bolesnici na biološkoj ili kortikosteroidnoj terapiji, bolesnici s transplantiranom koštanom srži ili nekim solidnim organom te bolesnici s imunološkim bolestima koji nužno ne moraju biti na imunosupresivnoj terapiji. Bolesnici s dijabetesom melitusom su, obzirom na težinu bolesti i vrstu terapije, podijeljeni u tri skupine: dijabetes melitus na peroralnoj, na inzulinskoj terapiji te dijabetes melitus s oštećenjem organa uz što je zabilježena učestalost svakog od oblika bolesti.

Uz prethodno navedene podatke, zabilježeni su i pojedini klinički parametri (TT, HR, RF, GCS, RRsys, RRdias, MAP, PaO₂/FiO₂) izmjereni pri prijemu pacijenata koji zajedno s drugim informacijama mogu uputiti na razvoj bolesti, težinu kliničke slike te rizične faktore koji dovode do loših ishoda liječenja. Učinjena je mikrobiološka i laboratorijska obrada krvi te su uz nalaze hemokultura zabilježene i sljedeće vrijednosti: CRP, Le, Ne, Trc, bilirubin i kreatinin koji su iskorišteni za procjenu stanja bolesnika pri prijemu.

Za sve zaprimljene pacijente izračunati su SIRS, qSOFA i SOFA zbrojevi uključujući parametre navedene u Tablici 1.:

Tablica 1. Zbrojevi i izmjereni parametri

ZBROJ	PARAMETRI
SIRS	TT [C], RF [/min], HR [/min], Le [x10 ⁹ /L]
qSOFA	RRsys [broj], GCS [broj], RF [/min]
SOFA	PaO ₂ /FiO ₂ [omjer], Trc [x10 ⁹ /L], bilirubin [μmol/L], MAP skor [broj], GCS [broj], kreatinin [μmol/L]

Za pacijente čije je stanje zahtijevalo liječenje na Zavodu za intenzivnu medicinu izračunati su APACHE II i SAPS II *scoreovi*. Izmjerene su vrijednosti laktata i MAP-a radi procjene hemodinamskog stanja bolesnika. Također je evidentiran broj pacijenata u čijem su liječenju primjenjivani vazopresori, mehanička ventilacija, dijaliza i ECMO, te duljina njihove primjene.

Obzirom da je cilj istraživanja bio pokazati značajke bakterijemija iz opće populacije, isključen je velik broj oboljelih čije se infekcije mogu vezati uz bolničku skrb. To su bolesnici iz mirovnih domova, bolesnici premješteni iz drugih zdravstvenih ustanova te oboljeli koji su razvili bakterijemiju tijekom boravka u bolnici ili bili hospitalizirani u periodu od 3 mjeseca prije trenutne epizode. Također su isključene osobe s ugrađenim umjetnim materijalima (ortopedski implantati, umjetni zalisci i sl.) i bolesnici koji trajno upotrebljavaju medicinska pomagala koja se mogu okarakterizirati kao strana tijela (urinarni kateteri, traheostome, nazogastrične sonde, PEG-ovi i sl.).

4. Rezultati

4.1. Demografski podaci

Tijekom razdoblja 2007.-2016. godine u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ zabilježeno je 1956 bolesnika s pozitivnim hemokulturama koji su ispunili kriterije za bakterijemiju stečenu u općoj populaciji. Demografski podaci prikazani su u Tablici 1. Medijan dobi hospitaliziranih pacijenata bio je 68 godina (IQR 56-78). Većinu pacijenata činile su žene, njih 1105 (56%), međutim, među preminulim pacijentima više je muškaraca.

Obzirom na dob te broj i vrstu komorbiditeta, pacijenti su pomoću CCI-a podijeljeni u četiri skupine: 0, 1-2, 3-4 te ≥ 5 . Najveći broj pacijenata imao je CCI 3 ili 4 (40%), a najmanje je bilo pacijenata bez komorbiditeta (15%). Mortalitet je rastao proporcionalno s rastom CCI-a te je iznosio 3% (3/96) za skupinu pacijenata sa CCI=0, 13% (12/96) za pacijente indeksom 1 ili 2, zatim 29% (28/96) za vrijednosti 3 ili 4, te 55% (53/96) za CCI= 5 ili više. CCI medijan bio je 3 (IQR 2-5).

Od evidentiranih komorbiditeta, najčešće se javlja dijabetes melitus koji je zabilježen kod 23% (450/1956) bolesnika, od čega je većina bolesnika na peroralnoj terapiji (59%). Zatim slijedi ulkus želuca koji se javlja kod 9% bolesnika (172/1956) te anamneza preboljenog CVI-ja kod 7% (136/1956). Obzirom da najveći broj pacijenata boluje od dijabetesa melitusa, ti bolesnici čine najveći udio među preminulima te je njihov proporcionalni mortalitet 26% (25/96). Međutim, mortalitet od bakterijemije kod osoba koje boluju od dijabetesa melitusa iznosi 6% (25/450), dok je kod osoba sa solidnom neoplazmom mortalitet od bakterijemije 19% (14/75). Visok mortalitet javlja se i kod teško psihoorganski promijenjenih bolesnika, 17% (10/59), kod pacijenata na kortikosteroidnoj terapiji, 15% (4/27) te kod pacijenata s ranije preboljenim CVI-jem, 13% (17/136).

Tablica 2. Demografski podaci, CCI i komorbiditeti bolesnika

	n=1956 (%)	Preminuli unutar 28 dana (ukupno=96)
Dob (godine, medijan, IQR raspon)	68 (56-78)	-
Ženski spol	1105 (56)	47 (49)
CCI (medijan, IQR raspon)	3 (2-5)	-
0	284 (15)	3 (3)
1-2	444 (23)	12 (13)
3-4	792 (40)	28 (29)
≥ 5	436 (22)	53 (55)
Imunosuprimirani	57 (3)	6 (6)
-AIDS	4	1 (1)

-splenektomija	8	-
-biološka terapija	5	1
-kortikosteroidna terapija	27	4
-transplantirana koštana srž	1	-
-transplantiran solidni organ	4	-
-imunološka bolest*	62 (3)	7 (7)
Dijabetes melitus	450 (23)	25 (26)
-na peroralnoj terapiji	266 (14)	12
-na inzulinu	114 (6)	1
-s oštećenjem organa	70 (3)	12
Intravenski ovisnik	22 (1)	-
Ciroza jetre	67 (3)	7 (7)
Preboljeli CVI	136 (7)	17 (18)
Preboljeli IM	89 (5)	7 (7)
Kronično zatajenje bubrega	96 (5)	8 (8)
Kronično zatajenje srca**	51 (3)	11 (11)
Hematološka neoplazma	21 (1)	1 (1)
Solidna neoplazma	75 (4)	14 (15)
Neurološka bolest	61 (3)	5 (5)
Psihoorganski promijenjeni bolesnici	59 (3)	10 (10)
Ulkus želudca	172 (9)	10 (10)

*ne nužno na imunosupresivnoj terapiji

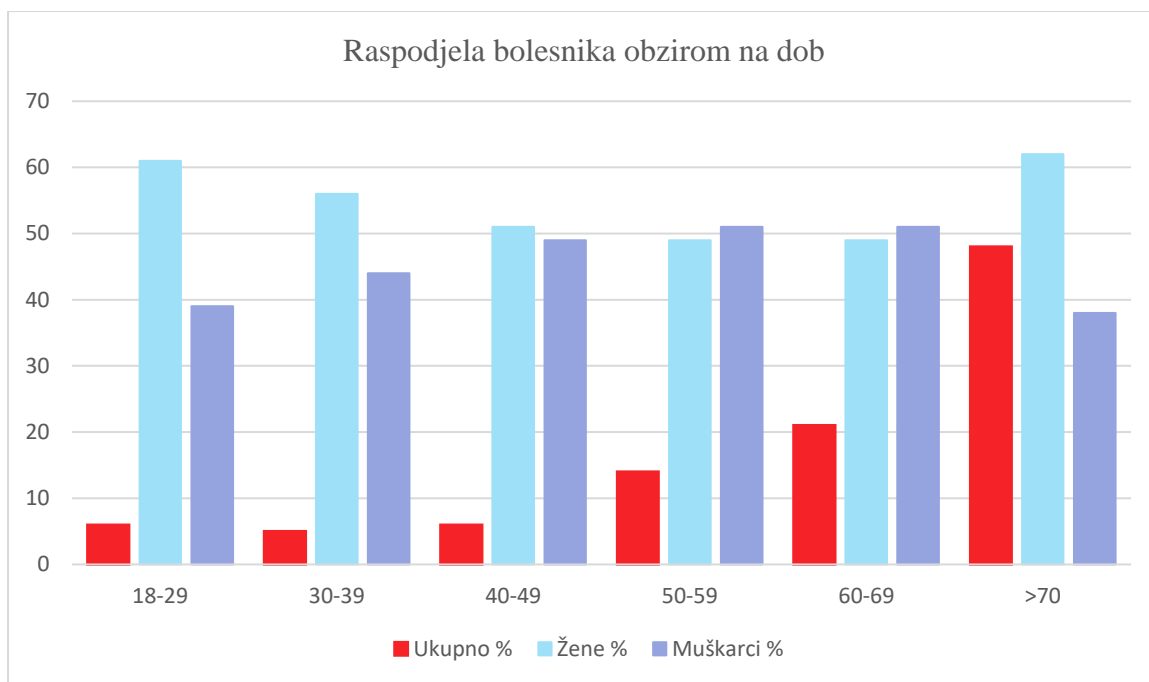
**definirano kao NYHA III i IV

CCI (eng. *Charlson Comorbidity Index*)

CVI (cerebrovaskularni inzult)

IM (infarkt miokarda)

Raspodjela bolesnika po dobnim skupinama prikazana je na Dijagramu 1. Najveći broj oboljelih čine osobe starije od 70 (48%) godina te ih slijede osobe starosti 60-69 (21%) godina. Ostale dobne skupine čine mali dio osoba oboljelih od bakterijemija iz opće populacije. Muškarci čine većinu oboljelih u samo dvije dobne skupine, 50-59 (i 60-69 godina, dok su u svim ostalim dobnim skupinama brojnije žene. Najveća odstupanja javljaju se u najmlađoj, 18-29, te u najstarijoj dobnoj skupini, >70, u kojima žene čine 61%, odnosno 62% oboljelih.



Slika 1. Raspodjela bolesnika po dobnim skupinama

4.2. Kliničke značajke bolesnika

Trajanje bolesti, vitalni parametri i rezultati laboratorijskih nalaza uzetih pri prijemu pacijenata prikazani su u Tablici 2. Medijan trajanja bolesti u danima, prije hospitalizacije, bio je 3 (IQR 2-5). Kod 68% (1324/1956) pacijenata tresavice su se javile barem jednom tijekom trajanja bolesti. Tijekom prijema kod 30% (592/1956) bolesnika zabilježene su visoke vrijednosti tjelesne temperature $>38,5^{\circ}\text{C}$, 50% (974/1956) imalo je vrijednosti između 37° - $38,5^{\circ}\text{C}$, a temperaturu ispod 37°C imalo je 20% (390/1956) bolesnika. Povišena frekvencija rada srca sa >100 otkucaja u minuti javila se kod 28% (552/1956), a povišena respiratorna frekvencija kod 29% (567/1956) bolesnika. Vrijednosti sistoličkog tlaka manje od 100 mmHg zabilježeni su kod 13% (248/1956), a srednjeg arterijskog tlaka (eng. *mean arterial pressure*, MAP) manjeg od 70 mmHg zabilježene su kod 8% (163/1956) bolesnika. Najveći broj bolesnika primljen je s GCS-om 15, a 10% (194/1956) imalo je manje od 15 bodova na skali.

Vrijednosti CRP-a kod 38% (734/1956) bolesnika bile su iznad 200 mg/L, a kod 36% (734/1956) između 100 i 200 mg/L. Prosječna vrijednost CRP-a iznosila je $177,53 \pm 216$ mg/L. Kod 61% (1187/1956) bolesnika, leukociti su bili iznad, a kod 3% (62/1956) ispod referentnih vrijednosti. Neutrofili su činili više od 70% leukocita kod 93% (1820/1956) pacijenata dok je 1% (12/1956) pacijenata imao udio neutrofila ispod 40%. Kod 4% (89/1956) pacijenata broj trombocita nije unutar referentnih vrijednosti, dok većina 96% (1986/1956) ima uredan nalaz. Povišene vrijednosti bilirubina pronađene su kod 37% (728/1956), a kreatinina kod 50% (971/1956) bolesnika.

Tablica 3. Trajanje bolesti, vitalni parametri i laboratorijski nalazi pri prijemu

Parametar	Vrijednost	Broj bolesnika	%
Trajanje bolesti (medijan, IQR raspon)	3 (2-5)	-	-
Tresavica tijekom bolesti	-	1324	68
Tjelesna temperatura [°C]	<37	390	20
	37-38,5	974	50
	>38,5	592	30
Srčana frekvencija	>100	552	28
Respiratorna frekvencija	>20	567	29
Sistolički tlak [mmHg]	<100	248	13
Srednji arterijski tlak [mmHg]	<70	163	8
GCS	<15	194	10
Laboratorijski nalazi:			
CRP [mg/L]	<50	245	13
	50-100	260	13
	101-200	712	36
	>200	734	38
Leukociti [x10⁹/L]	<4	62	3
	>12	1187	61
Neutrofilii [%]	<40	12	1
	>70	1820	93
Trombociti [x10⁹/L]	<50	64	3
	>450	25	1
Bilirubin [μmol/L]	>20	728	37
Kreatinin [μmol/L]	>110	971	50

GCS (eng. *Glasgow coma score*)

CRP (C-reaktivni protein)

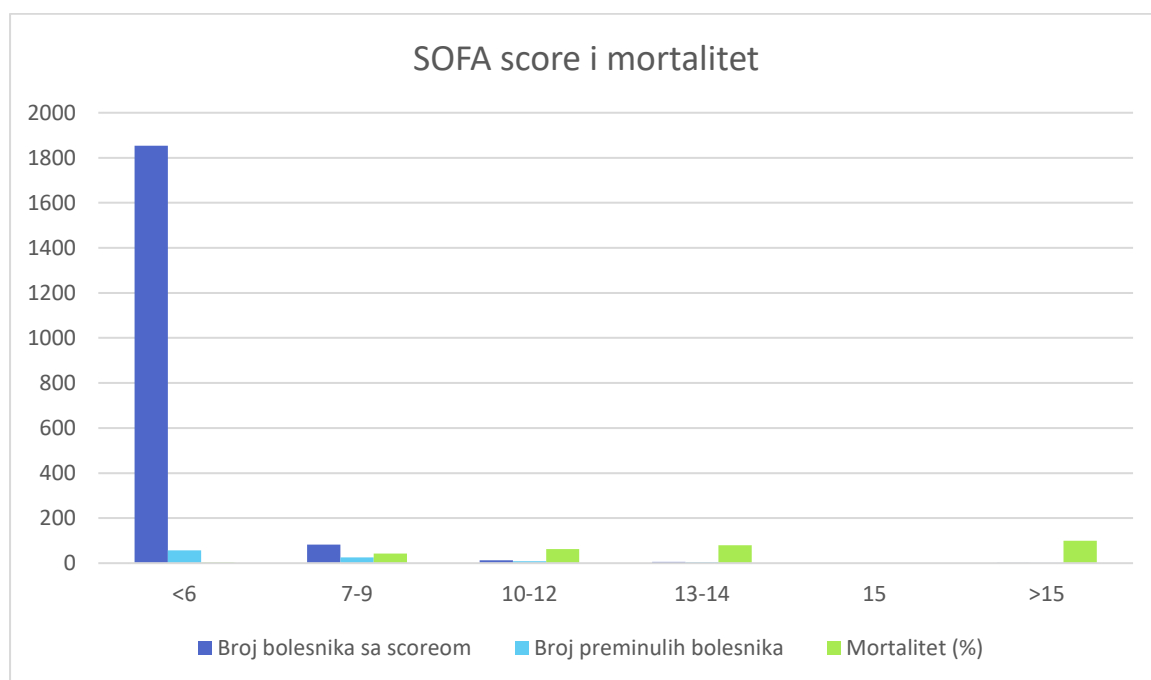
Svi pacijenti koji su ispunili SIRS, qSOFA i SOFA-kriterije, odnosno imali ispunjena 2 ili više kriterija, prikazani su u Tablici 3., obzirom na svoju dobnu skupinu. Najveći broj bolesnika ispunjavao je kriterije za SIRS, 63% (1238/1956), zatim za *SOFA-score*, 58% (1127/1956), a najmanji broj ispunio je qSOFA-kriterije, 10% (199/1956). Obzirom na broj pacijenata u dobnoj skupini, kriterije za SIRS ispunilo je najviše osoba u dobnoj skupini 40-49 godina, 72% (90/125), a za qSOFA i SOFA, osobe starije od 70 godina, 14% (128/933) te 65% (606/933). Od svih pacijenata s ispunjenim kriterijima za SIRS, preminulo je 7% (81/1956). Od pacijenata koji su ispunili kriterije za

qSOFA preminulo je 25% (50/199), a kod pacijenata sa ispunjenim SOFA-kriterijima preminulo je 8% (81/1127).

Tablica 4. SIRS, qSOFA i SOFA kriteriji te broj preminulih po dobnim skupinama

	n	SIRS	SIRS + preminuo	qSOFA	qSOFA + preminuo	SOFA	SOFA + preminuo	Preminuli unutar 28 dana
18-29	110	77	1	4	0	27	1	1
30-39	95	62	2	4	0	41	2	2
40-49	125	90	2	6	0	51	3	3
50-59	276	187	6	19	3	155	8	8
60-69	417	260	11	38	7	247	12	13
>70	933	562	59	128	40	606	65	69
ukupno	1956	1238	81	199	50	1127	91	96

Obzirom na vrijednosti *SOFA-scorea* i procjenu mortaliteta, bolesnici su podijeljeni u pet skupina: *score* <6, 7-9, 10-12, 15 te >15 što je prikazano u Dijagramu 2. Broj bolesnika po pojedinoj skupini opada sa rastom *scorea*, međutim mortalitet raste. Za prvu skupinu, sa 1854 bolesnika, iznosi 3% (57/1854). U drugoj skupini mortalitet je 43% (26/83). U trećoj skupini od 13 bolesnika mortalitet je 62% (8/13), a u četvrtoj 80% (4/5). Niti jedan od bolesnika nije imao *SOFA-score* od 15, te je jedna osoba, sa *scoreom* 16, spadala u zadnju skupinu bolesnika za koju je mortalitet 100% (1/1). Medijan *SOFA-scorea* je 2 (IQR 1-4).



Slika 2. Odnos *SOFA-scorea* i smrtnosti bolesnika

4.3. Mikrobiološke značajke bakterijemija

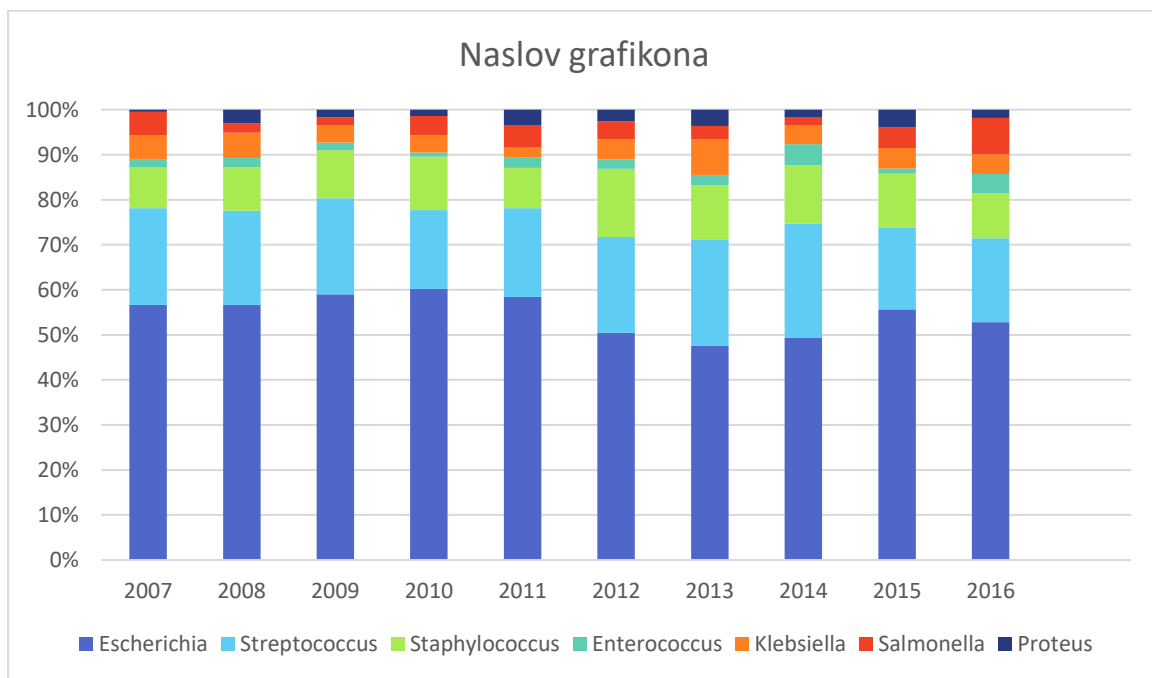
Od ukupnog broja pacijenata s pozitivnim hemokulturama (n=1956), kod 1931 bolesnika identificirana je prisutnost jednog patogena, a polimikrobne infekcije javile su se kod 25 (1%) bolesnika, od čega u 22 slučaja po dva, a u tri slučaja po tri uzročnika. Ukupni broj slučajeva s izoliranim patogenima je 1984, od kojih Gram-pozitivne bakterije čine 33%, a Gram-negativne 67% uzročnika. Svi izolirani uzročnici i njihova učestalost prikazani su u Tablici 1. Najčešće izolirani uzročnik među svim bakterijemijama je *E.coli* na koji otpada 51% svih infekcija te je jedini predstavnik koljena *Escherichiae*. Zatim slijede Gram-pozitivne bakterije koljena *Streptococcus* na koje otpada 19% (382/1984) i *Staphylococcus* na koje otpada 10% (207/1984) svih bakterijemija. Sljedeći najčešći uzročnici prema broju slučajeva među Gram-negativnim bakterijama su one iz koljena *Klebsiella* koje čine 5% (85/1984), zatim *Salmonella* 4% (73/1984) te *Proteus* 2% (43/1984), a među Gram-pozitivnim uzročnicima to su bakterije iz koljena *Enterococcus* sa 2% (42/1984) slučajeva. Gram-negativne bakterije iz koljena *Bacteroides*, *Neisseria* i *Brucella* čine po 1% slučajeva bakterijemija. Sve ostale bakterije javljaju se u manje od 1% slučajeva.

Tablica 5. Patogeni izolirani u hemokulturama i njihov udio u ukupnom broju slučajeva

Gram-pozitivne	n=659	%	Gram-negativne	n=1313	%
<i>Streptococcus</i>	382	19	<i>Escherichia</i>	1012	51
<i>Staphylococcus</i>	207	10	<i>Klebsiella</i>	85	5
<i>Enterococcus</i>	42	2	<i>Salmonella</i>	73	4
<i>Listeria</i>	8	<1	<i>Proteus</i>	43	2
<i>Clostridium</i>	4	<1	<i>Bacteroides</i>	21	1
<i>Eggerthella</i>	4	<1	<i>Neisseria</i>	19	1
<i>Parvimonas</i>	3	<1	<i>Brucella</i>	10	1
<i>Corynebacterium</i>	2	<1	<i>Citrobacter</i>	8	<1
<i>Peptostreptococcus</i>	2	<1	<i>Fusobacterium</i>	8	<1
<i>Abiotrophia</i>	1	<1	<i>Enterobacter</i>	5	<1
<i>Actinomyces</i>	1	<1	<i>Haemophilus</i>	5	<1
<i>Cutibacterium</i>	1	<1	<i>Providentia</i>	4	<1
<i>Lactococcus</i>	1	<1	<i>Serratia</i>	4	<1
<i>Peptoniphilus</i>	1	<1	<i>Morganella</i>	3	<1
			<i>Pasteurella</i>	3	<1
			<i>Prevotella</i>	2	<1
			<i>Aeromonas</i>	1	<1
			<i>Aggregatibacter</i>	1	<1

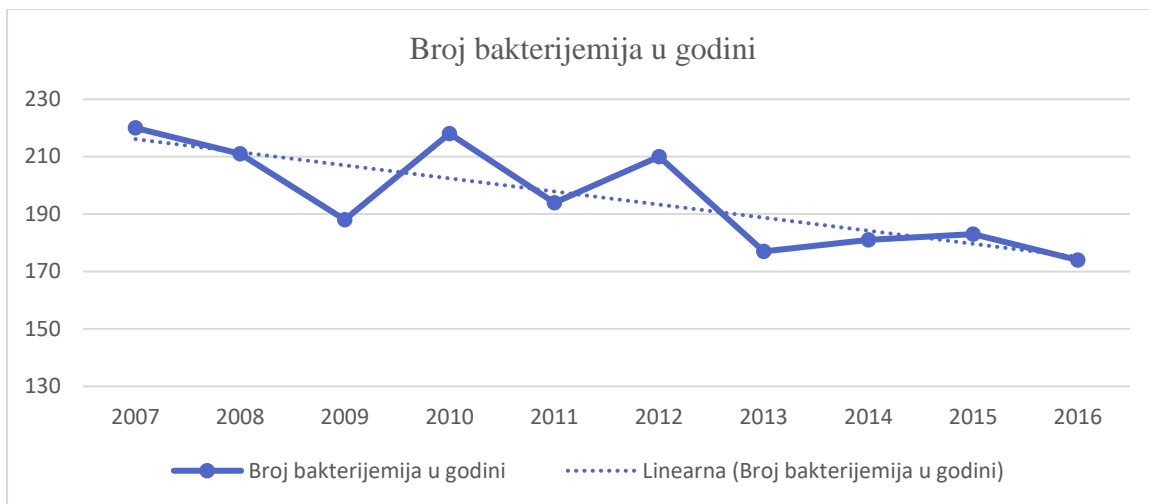
<i>Campylobacter</i>	1	<1
<i>Capnocytophaga</i>	1	<1
<i>Elizabethkingia</i>	1	<1
<i>Kingella</i>	1	<1
<i>Myroides</i>	1	<1
<i>Parabacteroides</i>	1	<1

Tijekom razdoblja od deset godina, koliko je trajalo istraživanje te su prikupljeni podaci prikazani na Dijagramu 2., zabilježene su promjene u pojavnosti najčešćih uzročnika bakterijemija. Najviše slučajeva javilo se u 2010. godini kada se javlja i najveći broj *E.coli* bakterijemija, 127 slučajeva. Međutim, uočava se trend pada broja slučajeva *E.coli* bakterijemija koje se u prvih pet godina praćenja javljaju u prosjeku od 113, a u drugih pet godina prosjek je 89 slučajeva godišnje. Broj bakterijemija uzrokovan drugim uzročnicima fluktuiraju tijekom praćenja te se ne uočavaju značajnije promjene obzirom na učestalost javljanja pojedinih uzročnika kroz dulje razdoblje.



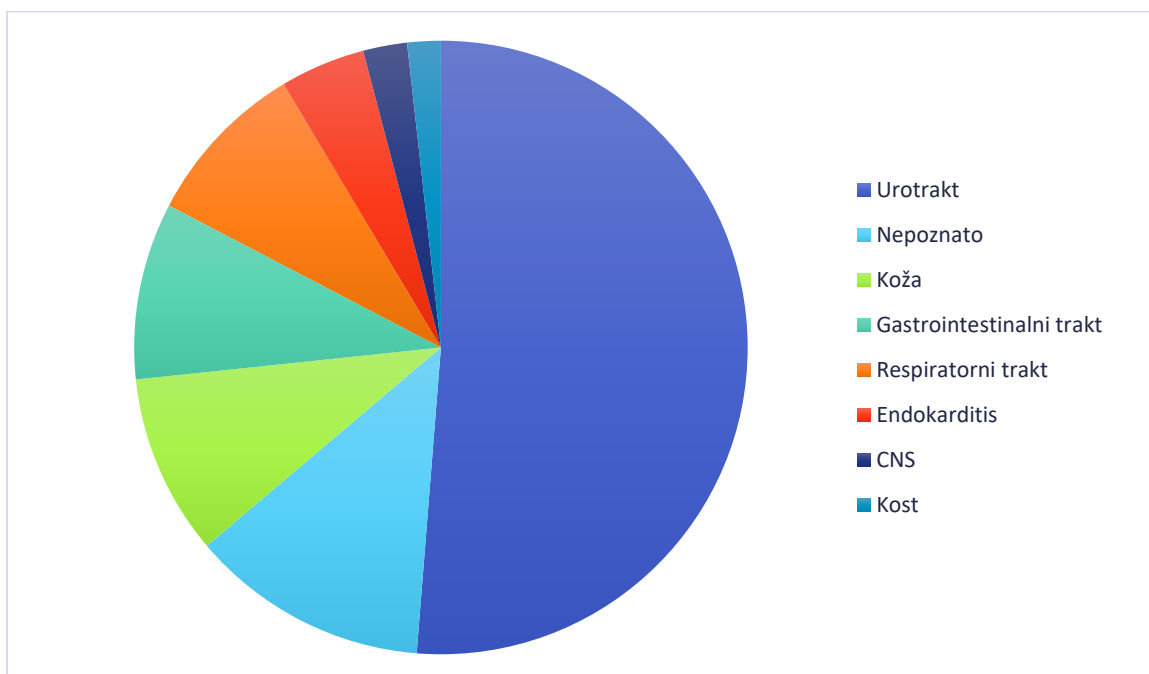
Slika 3. Promjene učestalosti javljanja uzročnika kroz vrijeme

Kako je prikazano u Dijagramu 4., broj bakterijemija u godini dana kroz 10-godišnje razdoblje pokazuje trend pada. Najviše vrijednosti zabilježene su u 2010. i 2012. godini te značajno odudaraju od vrijednosti zabilježenih u susjednim godinama. Nakon 2012. broj slučajeva ne prelazi 200 te vrijednosti variraju od 174 do 183 slučaja godišnje.



Slika 4. Broj bakterijemija u godini dana za razdoblje 2007.-2016.

Ishodišta bakterijemija prikazani su u Tablici 2. Uglavnom se radi o sekundarnim bakterijemijama od kojih je najčešće primarno sjelo bio urotrakt na koji otpada 51% svih infekcija. Za 13% slučajeva nije bilo moguće dokazati ishodište infekcije te je ono okarakterizirano kao nepoznato, odnosno radi se o primarnim bakterijemijama. Sljedeći izvori infekcije prema učestalosti su koža, gastrointestinalni te respiratorni trakt s približno jednakim brojem slučajeva te udjelom 9-10% među svim infekcijama. Među rjeđim ishodištima sekundarnih bakterijemija su endokarditis sa udjelom 4% te infekcije CNS-a i kostiju sa udjelom od 2% među svim infekcijama.



Slika 5. Ishodišta bakterijemije

4.4. Ishod bolesti

Ishod bolesti i značajke bolesnika s bakterijemijom liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ prikazani su u Tablici 5. Od 1956 hospitaliziranih, većinu pacijenata činile su žene, njih 1105 (56%), međutim, među preminulim pacijentima više je muškaraca te je njihov proporcionalni mortalitet 51% (49/96). Kada bi se gledao mortalitet bakterijemija u odnosu na spol bolesnika, za muškarce bi on iznosio 5,8% (49/851), a za žene 4,3% (47/1105). Ukupni 28-dnevni mortalitet za bakterijemije je 4,9% (96/1956). Medijan trajanja hospitalizacije u Klinici bio je 14 (IQR 10-18) dana. Na Zavodu za intenzivnu medicinu liječeno je 240 (12%) bolesnika za koje je medijan duljine liječenja bio 8 (IQR 4-15,5) dana. Prosječne vrijednosti APACHE II scorea bile su $15 \pm 15,2$, a SAPS II scorea 32 ± 31 pri prijemu pacijenata na Zavod za intenzivnu medicinu. Prosječne vrijednosti laktata bile su 5 ± 20 mmol/L, a MAP-a 72 ± 34 mmHg. Kriterije za septički šok ispunilo je 116 pacijenata što je 48% od svih pacijenata liječenih na Zavodu. Terapiju vazopresorima primilo je 110 pacijenata te je medijan duljine liječenja bio 3 (IQR 2-5,75) dana. Na mehaničkoj ventilaciji bilo je 114 pacijenata te je medijan duljine liječenja bio 7 (IQR 3-12) dana. Na dijalizi je bilo 39 pacijenata te je medijan duljine liječenja bio 4 (IQR 2-8) dana. Broj pacijenata na VV ECMO bio je 8 te je medijan duljine liječenja bio 6,5 (IQR 5,25-9,25) dana. Na Zavodu je preminulo 55 pacijenata što je 23% (55/240) od ukupnog broja hospitaliziranih u jedinici intenzivnog liječenja, a 3% (55/1956) od ukupnog broja pacijenata s bakterijemijom liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.

Tablica 6. Značajke bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“

Trajanje hospitalizacije u Klinici (medijan, IQR raspon)	14 (10-18)
Broj preminulih unutar 28 dana	96
Broj preminulih (M)	49
Broj liječenih u JIL-u	240
Trajanje liječenja u JIL-u (medijan, IQR raspon)	8 (4-14,5)
APACHE II (prosjeak \pm 2SD)	$15 \pm 15,2$
SAPS II (prosjeak \pm 2SD)	32 ± 31
Laktati (prosjeak \pm 2SD) [mmol/L]	5 ± 20
MAP (prosjeak \pm 2SD) [mmHg]	72 ± 34
Septički šok (MAP<65mmHg + potreba za vazopresorima + laktat >2)	116
Broj pacijenata liječenih vazopresorima	110
-trajanje liječenja u danima (medijan, IQR raspon)	3 (2-5,75)
Broj pacijenata na mehaničkoj ventilaciji	114
-trajanje liječenja u danima (medijan, IQR raspon)	7 (3-12)
Broj pacijenata na dijalizi	39

-trajanje liječenja u danima (medijan, IQR raspon)	4 (2-8)
Broj pacijenata na VV ECMO	8
-trajanje liječenja u danima (medijan, IQR raspon)	6,5 (5,25-9,25)
Broj preminulih u JIL-u	55

APACHE II (eng. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)

ECMO (eng. *Extracorporeal membrane oxygenation*)

JIL (jedinica intenzivnog liječenja)

SAPS II (eng. *Simplified Acute Physiology Score*)

5. Rasprava

U ovoj retrospektivnoj opservacijskoj studiji analizirane su kliničke i mikrobiološke značajke te ishodi bolesti bolesnike koji su u periodu od 2007. do 2016. godine hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ zbog bakterijemije stečenih u općoj populaciji.

Broj hospitaliziranih bolesnika radi bakterijemije je 1956. Većina bakterijemija javlja se u osoba ženskog spola (56%), češće u dobnim skupinama 18-29 (61%) te >70 godina (62%). Bakterijemije se općenito češće javljaju u osoba uznapredovale životne dobi (69% bolesnika starije je od 60 godina), s više komorbiditeta od kojih je najznačajniji dijabetes melitus (23%). Najčešće izolirani uzročnik je *E. coli* (51%), a najčešće ishodište je urotrakt (51%). Medijan trajanja hospitalizacije je 14 (IQR 10-18) dana, a smrtnost od bakterijemije 4,9% (96/1956).

Naši podaci pokazuju da žene čine većinu (56%) oboljelih od bakterijemije što nije uobičajeno te se slični rezultati javljaju u manjem broju istraživanja navedenih u Tablici 6., kao na primjer kod Moschoua i suradnika (24) gdje žene čine 60% ispitanika. Kod nekih (20,32) radova oba spola su podjednako pogođena bakterijemijom, međutim u većini slučajeva (18,22,23,36,39) osobe muškog spola češće obolijevaju od bakterijemija iz opće populacije.

Medijan dobi hospitaliziranih pacijenata bio je 68 godina (IQR 56-78). Više istraživanja imalo je slične rezultate, 68 godina Laupland (16), 67 godina Ortega (20), 65 godina Almirall (22) i suradnici, dok je prosjek dobi bolesnika ostalih istraživanja približno jednak našim rezultatima.

Kao najčešći komorbiditet među našim ispitanicima pokazao se dijabetes mellitus koji je zabilježen kod 23% ispitanika kao i kod Ortege i suradnika (20). U istraživanjima Szabe (18) te Muna (26) i suradnika dijabetes se javlja u još većeg broja bolesnika, odnosno 29% i 34% dok se kod De Busevih (23) ispitanika dijabetes javlja kod njih 12,5% (18,23,26). Sljedeći najčešći komorbiditet kod naših ispitanika je ulkus želuca koji se javlja kod 9% bolesnika, ali u većini istraživanja nije ni naveden među ostalim komorbiditetima.

Radi lakše preglednosti i procjene stanja bolesnika izračunali smo CCI za svakog bolesnika te je medijan iznosio 3 (IQR 2-5). Od ostalih istraživanja, CCI su koristili Szabo (18) te Moschou (24) i suradnici kod kojih je medijan bio 4 ± 5 (0-12) i 6 (IQR 4-7).

Od svih promatranih rezultata, vrijednosti dobivene za mortalitet najviše se razlikuju između promatranih studija. Naime, u našem istraživanju ukupni 28-dnevni mortalitet iznosio je 4,9% i jedino je kod Kollefa i suradnika bio niži, odnosno 4,1% (32). Kod svih drugih istraživanja javljaju se više vrijednosti mortaliteta, npr. 7,6% kod Lauplanda (16), 14% kod Szabe (18) te čak 28% u istraživanju Data (36) i suradnika. Obzirom na ovako velike razlike u rezultatima zaključujemo kako su za mortalitet pacijenata bitni brojni faktori, a jedan od njih svakako je i geopolitički te se ishodi liječenja razlikuju ovisno o tome radi li se o zemljama nižeg, srednjeg ili visokog dohotka.

Svi uzročnici podijeljeni su obzirom na Gram bojenje i radi lakše preglednosti, umjesto vrste, razvrstani su prema višoj klasifikaciji, odnosno koljenu. Od ukupnog broja slučajeva, 67% uzrokovano je Gram-negativnim bakterijama. Baš kao u većini dosadašnjih istraživanja (16,18,20,22,24,26,32), najčešće izolirani uzročnik je *E. coli*. Kao jedini predstavnik svojega koljena – *Escherichiae* izoliran je kao uzro najčešći uzročnik 51% svih bakterijemija (1012/1984). Zatim slijede Gram-pozitivni predstavnici od kojih su najčešći uzročnici bakterije koljena *Streptococcus* u 19% (382/1984), i *Staphylococcus* u 10% (207/1984) slučajeva. Isti uzorak uočava se kod Szabe (18) i suradnika dok se kod Lauplanda (16), Kollefa (32) i suradnika *S. aureus* javlja nešto češće od *S. pneumoniae*. Sljedeći najčešći uzročnici u našem istraživanju pripadaju koljenu Klebsiella i javili su se u 5% (85/1984) slučajeva. *K. pneumoniae* se kao najučestalije izoliran patogen javlja u istraživanju Data i suradnika (36), dok se na drugome mjestu javlja u istraživanju Muna (26) te Moschoua (24) i suradnika. Uglavnom se radi o nekoliko istih uzročnika koji se, obzirom na koljeno, mogu svrstati u četiri skupine i čine najčešće uzročnike bakterijemija iz opće populacije. Ne treba zanemariti niti bakterije iz koljena Salmonella koje u našem istraživanju čine 4% (73/1984) svih bakterijemija, međutim u dva pregledna rada zauzimaju prvo mjesto među svim uzročnicima. Radi se o sustavnim pregledima radova s područja Afrike (30) te južne i jugoistočne Azije (29) ukazuju na važnost geografskog područja kada se radi o mikrobiološkim značajkama infekcija.

Obzirom na tip bakterijemije, većina infekcija u našem istraživanju je sekundarna, a primarno sijelo je u 51% slučajeva bio urotakt kao i kod istraživanja koje su proveli Laupland (16), Szabo (18), Rodriguez-Bano (39) te Ortega (20) i suradnici. Prema broju slučajeva slijedi primarna ili bakterijemija s nepoznatim ishodištem infekcije koja se javila u 13% slučajeva. U drugim istraživanjima se na prvome mjestu javila kod Moschoua (24), a kod Muna (26) i suradnika, kao i kod nas, na drugome mjestu. Koža, gastrointestinalni i respiratorni trakt su se kao primarno sijelo infekcije javili kod 9-10% bolesnika, dok se u istraživanjima Data (36), Almiralla (22) i De Busa (23) respiratorni trakt nalazi na prvome mjestu, a na drugome mjestu nakon urinarnog trakta kod već spomenutih autora, Rodriguez-Bane (39) i Ortege (20). Intraabdominalne infekcije bile su najčešće žarište infekcije kod Muna (26) i suradnika, dok su se kod Lauplanda (16), Szabe (18) te Almiralla (22) i suradnika pojavile kao drugi najčešći izvor. Najmanje sekundarnih bakterijemija uzrokovano je endokarditisom te infekcijama CNS-a i kostiju.

Za procjenu stanja bolesnika koristili smo više ljestvica. Pri prijemu bolesnika za sve su izračunati SIRS, qSOFA i *SOFA-scoreovi*, dok su kod pacijenata premještenih u JIL izračunati i APACHE II i SAPS II. Jedino su Data i suradnici (36) za svoje pacijente prikazali medijan *SOFA-scorea* koji je 7 (IQR 4–12). Kod nas je iznosio 2 (IQR 1-4). Udio pacijenata s ispunjenim kriterijima im je 39,4% dok je kod nas 58%. Obzirom na osjetljivost i specifičnost testa, u usporedbi našega s navedenim istraživanjem vidi se velika razlika u rezultatima. Naši podaci ukazuju da je osjetljivost qSOFA testa kao prediktora mortaliteta među našim ispitanicima 52%, a specifičnost 92%, dok su kod njih te

vrijednosti 31% i 96%. *SOFA-score* među našim ispitanicima ima osjetljivost od 95%, ali specifičnost od 44% za procjenu mortaliteta, dok su kod Data i suradnika (36) te vrijednosti 54% i 95%. Za bolesnike liječene u JIL-i prosječne vrijednosti (± 2 SD) APACHE II iznosile su $15 \pm 15,2$ i 32 ± 31 za SAPS II. Almirall i suradnici (22) također su prikazali prosječnu vrijednost SAPS II za svoje pacijente koji je iznosio 37.87.

Iako neka istraživanja (24,33,40) pretpostavljaju da će se broj svih bakterijemija, a tako i onih iz opće populacije, u godinama koje slijede samo povećavati, u našem istraživanju broj bakterijemija u godini dana kroz 10-godišnje razdoblje pokazuje trend pada. Najveći broj zabilježen je u 2010. i 2012. godini nakon koje dolazi do značajnijeg pada te u posljednje četiri godine istraživanja broj slučajeva ne prelazi 200 te vrijednosti variraju od 174 do 183 bakterijemija godišnje. Obzirom da se ne radi o populacijskoj studiji teško je procijeniti incidenciju slučajeva te ju usporediti s drugim istraživanjima, međutim jedna studija iz 2014. godine donosi slične zaključke za promatrano razdoblje od 2000. do 2008. godine te u zaključku navodi kako se pojavnost bakterijemija smanjuje za opću populaciju (15).

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. Prvo ograničenje je retrospektivni ustroj i sukladno tome nedostatak podataka kojima retrospektivno nismo mogli pristupiti. Drugo ograničenje je monocentričnost studije gdje treba uzeti u obzir da su zamijećene epidemiološke, kliničke i mikrobiološke značajke te ishodi bolesti ograničeno generalizabilni na širu populaciju, ali svakako odražavaju kretanja na razini Grada Zagreba i Županije Zagrebačke. Osim toga, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ je jedina specijalizirana bolnica tog tipa na području RH čije zdravstveno osoblje posjeduje veliko iskustvo u radu i liječenju, kako svih infektivnih bolesti, tako i bakterijemija. Uz navedena ograničenja, ovo istraživanje ima i brojne prednosti od kojih je prva veliki broj od 1956 ispitanika koji su uključeni u studiju i za koje su zabilježeni brojni parametri koji doprinose objektivnosti rezultata. Isto tako su, prije odabira ispitanika strogo definirani uključni i isključni kriteriji obzirom na HCA- i HA-bakterijemije kako bi se izbjegle nesigurnosti u rezultatima koje su se javile kod drugih sličnih istraživanja (22). Sljedeća prednost je dug vremenski period obuhvaćen istraživanjem koji osigurava dovoljno vremena da se uoče značajnije potencijalne promjene u trendovima infekcija obzirom na učestalost pojave pojedinih uzročnika. Osim toga, istraživanje provedeno u jednoj ustanovi doprinosi kontinuitetu skrbi među ispitanicima od kojih je većina dijagnosticirana i liječena po istim smjernicama i protokolima.

Unatoč navedenim ograničenjima, ova studija uvelike će doprinijeti razumijevanju epidemiologije, kliničkih značajki oboljelih te mikrobioloških značajki same infekcije kada se radi o bakterijemijama iz opće populacije. Obzirom na to da navedena tema nije dovoljno zastupljena u dosadašnjim istraživanjima i radovima, te je ovo istraživanje jedina slična studija na području RH, zasigurno će poslužiti kao temelj za ostale radove koji će se baviti ovom tematikom.

Tablica 6. Pregled objavljenih radova

Autor godina država	Broj bolesnika uključenih u studiju	Vrsta studije	Cilj rada	Uključni kriteriji	Zaključak	Ograničenja studije
Szabo et al. 2019. Češka (18)	214	Retrospektivna opservacijska kohortna studija	Procijeniti značajke i ishode sepse u odraslih bolesnika stečene u općoj populaciji	Svi pacijenti sa znakovima i simptomima koji ukazuju na sepsu, ispunjenim SIRS-kriterijima te dijagnozom sepse unutar 72h od prijema pacijenta ili premještaja iz druge ustanove.	Sepsa iz opće populacije pokazala se kao učestalo stanje sa karakterističnim izvorima i uzročnicima infekcije. Kod značajnijeg broja slučajeva uzročnik je jedan od tri glavna: <i>E. coli</i> , <i>S. pneumoniae</i> i <i>S. aureus</i> .	Studija provedena u jednome centru mogla je dovesti do boljih rezultata. Neki od pacijenata premješteni su u druge ustanove. Postoji mogućnost da su u istraživanje nenamjerno uključeni i neki slučajevi sepsi vezanih uz zdravstvenu skrb
Moschou A, Ioannou P, Maraki S, Koutroumpakis F, Mamaloukaki M, Bikis C, Samonis G, Papadakis JA, Kofteridis DP 2020. Grčka (24)	113	Prospektivna opservacijska studija	Istražiti značajke bakterijemija kod starijih pacijenata te opisati razlike između CA-,HCA- i HA-bakterijemija.	Pacijenti stariji od 65 godina primljeni u na Odjel interne medicine Sveučilišta u Heraklionu sa pozitivnim hemokulturama. CA-bakterijemije odabrane su eliminiranjem HA- i HCA-slučajeva.	CA-, HCA- i HA-bakterijemija razlikuju se u prezentaciji bolesti, mikrobiologiji i ishodima bolesti. Odsustvo vrućice, neprikladna antimikrobna terapija i septički šok pokazali su se kao neovisni prediktori mortaliteta.	Studija je provedena u samo jednoj ustanovi. Malen broj pacijenata sa HA- i HCA-u odnosu na CA-bakterijemije. Kao varijable koje su mogle utjecati na mortalitet odabrani su faktori ranije spominjani u literaturi i postoji mogućnost da su zbog toga izuzeti neki faktori koji su također značajni za mortalitet.
Ortega et al. 2007. Španjolska (20)	1640	Retrospektivna analiza slučajeva CA-bakterijemija prospektivno evidentiranih kroz razdoblje od pet godina	Definirati prediktivne faktore i ishode primarnih CA-bakterijemija, opisati najčešće izolirane uzročnike i njihovu antibiotsku rezistenciju te	Pacijenti koji nisu bili hospitalizirani unazad 4 tjedna te neneutropenični pacijenti stariji od 18 godina.	Prevalencija primarnih CA-bakterijemija bila je 12% te se češće javljala u muškaraca. Primarne bakterijemije češće su uzrokovane <i>S. aureusom</i> i <i>L. monocytogenes</i> nego <i>E. coli</i> i <i>S. pneumoniae</i> te su imale viši mortalitet od sekundarnih. Empirijska terapija za primarne	

			usmjeriti liječenje prema primjerenom antimikrobnoj terapiji.		bakterijemije trebala bi pokrivati <i>E. coli</i> i druge enterobakterije te <i>S. aureus</i> .	
Deen et al. 2012. Multicentrična studija (29)	17 članaka	Sustavni pregled	Kvantificirati udio CA-bakterijemija u pacijenata koji se prezentiraju vrućicom. Također dokumentirati najčešće uzročnike bakterijemija.	Za uključene studije zahtijevalo se da su prospektivne i da sustavno i uzastopno prikupljaju podatke o pacijentima. Da su provedene na području južne i jugoistočne Azije. Također da su zabilježene febrilne epizode dokazane barem anaerobnom hemokulturom te da je zabilježen ukupni broj pacijenata i izolirani uzročnici.	Od 40644 pacijenta obuhvaćena u studijama, 1784 odrasla pacijenta imala su bakterijemiju. Najčešći uzročnik bila je <i>S. enterica</i> serotipa Typhi, zatim <i>S. aureus</i> i <i>E. coli</i> . Ukupan mortalitet bio je 9%.	Svaka studija imala je pojedinačno definirane uključne kriterije i različitu promatranu populaciju. Različite metode uzimanja i testiranja uzoraka vjerojatno su utjecale na konačne rezultate. Neka geografska područja manje su zastupljena obzirom na to da neke od studija nisu ispunile definirane uključne kriterije.
Almirall et al. 2016. Španjolska (22)	917	Prospektivna opservacijska populacijska studija	Procjena incidencije i epidemioloških značajki CA-sepse koja zahtijeva liječenje u jedinici intenzivnog liječenja.	Sve epizode CA-sepse zaprimljene na liječenje u JIL kod pacijenata starijih od 15 godina. Pacijenti premješteni iz drugih ustanova i slučajevi sa nozokomijalnim dijagnozama su isključeni iz istraživanja.	Prosječna godišnja incidencija je 51,5 slučajeva na 100 000 stanovnika što znači da su potrebna dva mjesta u JIL-u dnevno da bi se zbrinula navedena populacija. Kao najčešći izvor sepse navode se respiratorne infekcije te <i>S. pneumoniae</i> kao najčešći uzročnik. Mortalitet pacijenata liječenih u JIL-u je oko 20%.	Postoji mogućnost da neki od slučajeva CA-sepse nisu evidentirani obzirom na privatna osiguranja pacijenata. Nije se provela detaljna analiza za razlikovanje CA- od HA-bakterijemija. Primjena samo jedne skale za procjenu težine bolesti, SAPS II.
Reddy EA, Shaw AV, Crump JA 2010. Multicentrična studija (30)	22 članka	Sustavni pregled i meta analiza	Analiza studija koje su proučavale bakterijemije koje nisu uzrokovane malarijom te upotreba navedenih podataka za	Za uključene studije zahtijevalo se da su prospektivne, da sustavno i uzastopno prikupljaju podatke o pacijentima pri prijemu te da su infekcije dokazane barem	Od 58296 pacijenata obuhvaćenih studijom, 3527 su bili odrasli s bakterijemijom. Najčešći uzročnici su <i>S. enterica</i> , <i>S. aureus</i> i <i>E. coli</i> . HIV-infekcija mogla se povezati sa svakom bakterijemijom, ali najviše s onima uzrokovanim <i>S. entericom</i> i	Ispitanici su dio stanovništva koji ima pristup medicinskoj skrbi što nije svima omogućeno. Svaka od uključenih studija imala je vlastite uključne i isključne kriterije koji su se međusobno razlikovali. Ovisno

			procjenu prevalencije bakterijemija i njihovih uzročnika.	anaerobnom hemokulturom. Također sve studije moraju biti provedene na području afričkog kontinenta.	bakterijama iz <i>M. tuberculosis</i> kompleksa. Rezultati ukazuju na visok mortalitet od CA-bakterijemija, 18,1%.	o tehnikama korištenim u laboratorijima za vrijeme trajanja pojedine studije.
Rodríguez-Baño et al. 2009. Španjolska (7)	821	Multicentrična prospektivna kohortna studija	Istražiti incidenciju u populaciji, epidemiologiju, etiologiju i kliničke značajke bakterijemija obzirom na njihov tip. Evaluacija nove klasifikacije bakterijemija na CA-, HCA- i HA-bakterijemije.	Sve epizode klinički značajnih bakterijemija kod pacijenata starijih od 15 godina koje su se javile u periodu između 15.10.2006. i 15.12.2006. u nekoj od 15 bolnica uključenih u istraživanje.	Od 821 slučaja, 18% činile su CA-, 24% HCA- i 58% HA-bakterijemije. U bolnicama su češće CA- i HCA-bakterijemije te je kod njih respiratorni trak čest izvor infekcije. MRSA i <i>P. aeruginosa</i> rijedak su uzročnik u CA-bakterijemijama dok je ESBL <i>E.coli</i> čest uzročnik u sva tri tipa bakterijemija. Mortalitet je 19% za CA-, 22% za HCA- i 24% za HA-bakterijemije. HCA-bakterijemije treba razlikovati od CA- i HA-bakterijemija.	Broj slučajeva u bolnicama bio je manji nego u tercijarnim zdravstvenim ustanovama što ograničava usporedbu. Također se studija dulje provodila u bolnicama nego u tercijarnim ustanovama te su CA-bakterijemije pokazale sezonalnu pojavnost pa je to moglo utjecati na rezultate.
Dat et al. 2018. Vijetnam (36)	393	Retrospektivna kohortna studija	Opisati kliničke manifestacije i disfunkcije organskih sustava opisanih putem <i>SOFA-scorea</i> Pokazati njihov utjecaj na mortalitet kod pacijenata s CA-bakterijemijom.	Pozitivne hemokulture na neki od patogena sa NHHSH liste američkog CDC-ja uzete unutar 48h od hospitalizacije. Pacijenti s polimikrobnim infekcijama s isključeni.	Među svim ispitanicima, 80% njih imalo je disfunkciju barem jednog organskog sustava i najčešće se radilo o poremećajima koagulacije. SOFA-score pokazao se kao dobar prediktivni faktor za mortalitet kod pacijenata liječenih u JIL-u, ali ne i kod pacijenata liječenih na drugim odjelima, dok je qSOFA bio nepouzdan u oba slučaja. Kao neovisni rizični faktori vezani uz mortalitet navode se HIV, neutropenija i infekcija enterobakterijama.	Studija je provedena u specijaliziranoj bolnici te isti rezultati nisu očekivani u drugim ustanovama. SOFA i qSOFA-kriteriji izračunati su obzirom na najlošije parametre pri prijemu pa je moguće da ne pokazuju stvarnu težinu bolesti. Također, obzirom da se radi o retrospektivnom istraživanju, neki od podataka nisu prikupljeni što je moglo utjecati na konačne rezultate.

Mun SJ, Kim SH, Kim HT, Moon C, Wi YM 2022. Republika Koreja (26)	280	Retrospektivni pregled kartona u periodu od jedne godine	Istražiti povezanost između pojedinih uzročnika i mortaliteta. Potrebno je istražiti porijeklo infekcije da bi se mogao prikazati utjecaj pojedine grupe bakterijemija na mortalitet.	Pacijenti sa jednom pozitivnom hemokulturom koji uz nju imaju simptome i evidentan izvor bakterijemije i pacijenti sa barem dvije pozitivne hemokulture. Pacijenti su zatim grupirani u CA-, HCA- i HA- bakterijemije.	Većinu patogena za koje je utvrđeno da imaju veze s mortalitetom pacijenata čine Gram-negativne bakterije. <i>K. pneumoniae</i> i <i>E. coli</i> najčešći su uzročnici povezani s mortalitetom u CA- i HCA- dok su <i>A. baumannii</i> i <i>Candida</i> vezani uz HA- bakterijemije.	Studija provedena samo u dvije bolnice pokazuje epidemiologiju bakterijemija specifičnu za navedeno područje i populaciju. U rezultatima je prikazan samo kratkoročni mortalitet od bakterijemije te su potrebna daljnja istraživanja da bi se procijenio pravi utjecaj bakterijemije na stanje pacijenata.
Laupland et al. 2016. Kanada	1088	Aktivni nadzor populacije	Provesti istraživanje u IHW-u (eng. <i>Interior Health West</i>) regiji Kanade radi procjene opterećenosti sustava HA- i CA- bakterijemijama.	Svi stanovnici IHW-a što je dokazano poštanskim brojem koji su imali CA- bakterijemiju tijekom petogodišnjeg razdoblja između 1.4.2010. i 31.3.2015.	Ca-bakterijemije predstavljaju značajno opterećenje na zdravstveni sustav. Uz to su dokumentirane brojne razlike između CA- i HA- bakterijemija obzirom na incidenciju, žarište i mikrobiologiju infekcije te ishod bolesti. Rezultati studije čine značajan dodatak dostupnoj literaturi koja se bavi epidemiologijom CA-bakterijemija.	Moguće je da su neki od slučajeva propušteni ukoliko su bolesnici liječeni van geografskog područja koje je pokriveno istraživanjem. Obzirom na retropektivni tip studije, ograničenje je i dostupnost podataka. Zabilježen je samo bolnički mortalitet putem kojeg je izračunato opterećenje bolešću.
Kollef et al. 2011. SAD	1143	Retrospektivna multicentrična kohortna studija	Obzirom na tradicionalnu podjelu bakterijemija na HA- i CA-, pojavila se potreba za detaljnijom klasifikacijom te epidemiologijom i ishodima HCA- bakterijemija.	Odrasli pacijenti s pozitivnim hemokulturama uzetima pri prijemu koji su zatim hospitalizirani tijekom razdoblja od 1.1. do 31.12.2006.	HCA-bakterijemije su najčešće hospitalizirana grupa bakterijemija. Podaci dobiveni istraživanjem podržavaju prikazivanje HCA- bakterijemija kao zasebnog entiteta u odnosu na CA-bakterijemije.	Kao retrospektivno, istraživanje je podložno selekcijskom biasu. Neke od infekcija vjerojatno su svrstane u krivu skupinu. Iako multicentrično, istraživanje nije primjenjivo na ustanove koje ne prate karakteristike bolnica koje su uključene.

De Bus et al. 2013. Belgija	471	Retrospektivni pregled podataka	Usporedbom HCA-, HA- i CA-bakterijemija te patogena izoliranih u tim infekcijama procijeniti postoji li potreba da se HCA-bakterijemijama pristupa kao zasebnom entitetu različitom od HA- i CA-bakterijemija.	Sve pozitivne hemokulture zabilježene u laboratorijskom sustavu između 1.1.2009. i 31.5.2011. koje su zatim kategorizirane prema kriterijima za HCA-, HA- i CA-bakterijemiju.	HCA-bakterijemije prepoznate su kao zaseban entitet čiji loši ishodi više ovise o postojećim komorbiditetima nego o samoj infekciji. Treba ih razlikovati od HA-bakterijemija, posebice kada se radi o primjeni empirijske terapije. Svaki centar trebao bi bilježiti lokalnu mikrobiološku floru i prema nalazu uvesti smjernice za primjenu adekvatne antimikrobne terapije.	Monocentrično istraživanje ograničava ekstrapolaciju rezultata na šire geografsko područje. Retrospektivni dizajn mogao je dobiti pogrešnoj klasifikaciji slučajeva. Moguće je da je prikazani broj slučajeva HCA-bakterijemija manji od stvarnog stanja.
-----------------------------------	-----	---------------------------------	--	---	--	---

6. Zaključak

Bakterijemije iz opće populacije predstavljaju značajan klinički problem koji ulavnom pogađa osobe starije životne dobi opterećene višestrukim komorbiditetima (najčešće šećernom bolesti). Najčešća ishodišta su infekcije urotrakta, kože, respiratornog i gastrointestinalnog trakta. Ovaj klinički entitet je povezan i sa značajnom smrtnosti, osobito u bolesnika u JIL-u. Rezultati ukazuju na potrebu za kvalitetnom kontrolom kroničnih bolesti (osobito u osoba starije životne dobi) te na potrebu za prevencijom te ranim i adekvatnim liječenjem infekcija koje su najčešće ishodište bolesti.

7. Zahvala

Najviše želim zahvaliti svojim roditeljima, bratu i sestri bez čije podrške ne bih dospjela ovako daleko.

Posebne zahvale dugujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Mariji Santini na uloženom vremenu, trudu i podršci tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Također se želim zahvaliti i dr. Mariji Kusulji na nesebičnoj pomoći i udijeljenim savjetima za pisanje diplomskog rada.

8. Literatura

1. Courjon J, Demonchy E, Degand N, Risso K, Ruimy R, Roger PM. Patients with community-acquired bacteremia of unknown origin: clinical characteristics and usefulness of microbiological results for therapeutic issues: a single-center cohort study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017 May 19;16(1):40.
2. Laupland KB, Leal JR. Defining microbial invasion of the bloodstream: a structured review. *Infect Dis.* 2020 Jun 2;52(6):391–5.
3. Smith DA, Nehring SM. Bacteremia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441979/>
4. Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(2):266–84.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801–10.
6. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988 Jun;16(3):128–40.
7. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845694/>
8. Laupland KB, Church DL. Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Oct;27(4):647–64.
9. Henderson KL, Müller-Pebody B, Johnson AP, Wade A, Sharland M, Gilbert R. Community-acquired, healthcare-associated and hospital-acquired bloodstream infection definitions in children: a systematic review demonstrating inconsistent criteria. *J Hosp Infect.* 2013 Oct;85(2):94–105.
10. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002 Nov 19;137(10):791–7.
11. Al-Tawfiq JA, Tambyah PA. Healthcare associated infections (HAI) perspectives. *J Infect Public Health.* 2014 Aug;7(4):339–44.
12. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2022 May 14]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1198743X1461507X?token=7286C785AB77DA0B6BB9B94EE8626A822F1F8377695FC6DEAB1787916EDD9284C734C88A9DF6D21A0228D009BA7EDE39&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220514165524>
13. Laupland KB, Pasquill K, Steele L, Parfitt EC. Burden of bloodstream infection in older persons: a population-based study. *BMC Geriatr.* 2021 Jan 7;21(1):31.

14. National Vital Statistics Reports Volume 70, Number 8 July 26, 2016 Deaths: Final Data 2019. :87.
15. Nielsen SL. The incidence and prognosis of patients with bacteremia. :25.
16. Laupland KB, Pasquill K, Parfitt EC, Naidu P, Steele L. Burden of community-onset bloodstream infections, Western Interior, British Columbia, Canada. *Epidemiol Infect.* 2016 Aug;144(11):2440–6.
17. Laupland KB, Gregson DB, Flemons WW, Hawkins D, Ross T, Church DL. Burden of community-onset bloodstream infection: a population-based assessment. *Epidemiol Infect.* 2007 Aug;135(6):1037–42.
18. Szabo BG, Kiss R, Lenart KS, Marosi B, Vad E, Lakatos B, et al. Clinical and microbiological characteristics and outcomes of community-acquired sepsis among adults: a single center, 1-year retrospective observational cohort study from Hungary. *BMC Infect Dis.* 2019 Jul 26;19(1):584.
19. Community-onset bacteraemia of unknown origin: clinical characteristics, epidemiology and outcome - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24907852/>
20. Ortega M, Almela M, Martinez JA, Marco F, Soriano A, López J, et al. Epidemiology and outcome of primary community-acquired bacteremia in adult patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2007 Jul;26(7):453–7.
21. Evolution over a 15-year period of clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with community-acquired bacteremia - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23222266/>
22. Almirall J, Güell E, Capdevila JA, Campins L, Palomera E, Martinez R, et al. [Epidemiology of community-acquired severe sepsis. A population-based study]. *Med Clin (Barc).* 2016 Aug 19;147(4):139–43.
23. De Bus L, Coessens G, Boelens J, Claeys G, Decruyenaere J, Depuydt P. Microbial etiology and antimicrobial resistance in healthcare-associated versus community-acquired and hospital-acquired bloodstream infection in a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Dec;77(4):341–5.
24. moschou. A prospective study of epidemiology characteristics and outcomes of bloodstream infections in older patients - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33174381/>
25. Laupland KB, Kibsey PC, Gregson DB, Galbraith JC. Population-based laboratory assessment of the burden of community-onset bloodstream infection in Victoria, Canada. *Epidemiol Infect.* 2013 Jan;141(1):174–80.
26. Mun SJ, Kim SH, Kim HT, Moon C, Wi YM. The epidemiology of bloodstream infection contributing to mortality: the difference between community-acquired, healthcare-associated, and hospital-acquired infections. *BMC Infect Dis.* 2022 Apr 5;22:336.

27. Pedersen G, Schønheyder HC, Sørensen HT. Source of infection and other factors associated with case fatality in community-acquired bacteremia--a Danish population-based cohort study from 1992 to 1997. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2003 Aug;9(8):793–802.
28. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Jun 24;63(7):e00355-19.
29. Deen J, von Seidlein L, Andersen F, Elle N, White NJ, Lubell Y. Community-acquired bacterial bloodstream infections in developing countries in south and southeast Asia: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2012 Jun;12(6):480–7.
30. reddy. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20510282/>
31. Community-acquired Invasive Bacterial Disease in Urban Gambia, 2005-2015: A Hospital-based Surveillance - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31505627/>
32. Kollef MH, Zilberberg MD, Shorr AF, Vo L, Schein J, Micek ST, et al. Epidemiology, microbiology and outcomes of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: a multicenter cohort study. *J Infect.* 2011 Feb;62(2):130–5.
33. Laupland KB, Church DL. Population-Based Epidemiology and Microbiology of Community-Onset Bloodstream Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Oct;27(4):647–64.
34. Stuart H. Ralston, Ian D. Penman, Mark W.J. Strachan, Richard P. Hobson, editors. Diabetes Mellitus. In: Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23rd ed. Elsevier Health Sciences; 2018.
35. Begovac J, suradnici. Klinička infektologija.
36. Dat VQ, Long NT, Hieu VN, Phuc NDH, Kinh NV, Trung NV, et al. Clinical characteristics, organ failure, inflammatory markers and prediction of mortality in patients with community acquired bloodstream infection. *BMC Infect Dis.* 2018 Oct 26;18(1):535.
37. Hounsom L, Grayson K, Melzer M. Mortality and associated risk factors in consecutive patients admitted to a UK NHS trust with community acquired bacteraemia. *Postgrad Med J.* 2011 Nov;87(1033):757–62.
38. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987 Jan;40(5):373–83.
39. rodriguez bano. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845694/>

40. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 May 14]. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14632079?via%3Dihub>

9. Životopis

Rođena sam u Kninu, 3.12.1997. godine. Završila sam Osnovnu školu Domovinske zahvalnosti i Srednju školu Lovre Montija u Kninu. Akademske godine 2016./2017. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Kao član vodstva Studentske sekcije za kardiologiju dobitnica sam posebne Dekanove nagrade za promociju Fakulteta putem javnozdravstvenog projekta „Čuvajmo naše srce“.